

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Kimiyuki SHIBUYA, et al.

GAU:

SERIAL NO: New Application

EXAMINER:

FILED: Herewith

FOR: HYDROXYALKYL CYCLIC DIAMINE COMPOUND

REQUEST FOR PRIORITY

COMMISSIONER FOR PATENTS  
ALEXANDRIA, VIRGINIA 22313

SIR:

- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Application Serial Number \_\_\_\_\_, filed \_\_\_\_\_, is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §120.
- ☐ Full benefit of the filing date(s) of U.S. Provisional Application(s) is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119(e):  
Application No. \_\_\_\_\_ Date Filed \_\_\_\_\_
- ☒ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

COUNTRY

Japan

APPLICATION NUMBER

2002-360899

MONTH/DAY/YEAR

December 12, 2002

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

- ☒ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee
- ☐ were filed in prior application Serial No. \_\_\_\_\_ filed \_\_\_\_\_
- ☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number \_\_\_\_\_  
Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.
- ☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. \_\_\_\_\_ filed \_\_\_\_\_; and
- ☐ (B) Application Serial No.(s) \_\_\_\_\_  
☐ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon

Registration No. 24,618

Customer Number

22850

Tel. (703) 413-3000  
Fax. (703) 413-2220  
(OSMMN 05/03)

C. Irvin McClelland  
Registration Number 21,124

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 2 年 1 2 月 1 2 日  
Date of Application:

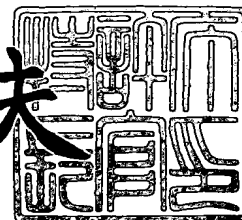
出 願 番 号                      特 願 2 0 0 2 - 3 6 0 8 9 9  
Application Number:  
[ST. 10/C]:                      [ J P 2 0 0 2 - 3 6 0 8 9 9 ]

出 願 人                      興和株式会社  
Applicant(s):

2 0 0 3 年 1 1 月 2 0 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 P05881412

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

    【住所又は居所】 埼玉県所沢市大字上新井 7 2 9 - 1   ライオンズヒルズ  
                                西所沢 4 0 3

    【氏名】 渋谷 公幸

【発明者】

    【住所又は居所】 埼玉県所沢市宮本町 2 - 2 3 - 3 6   グランコート航空  
                                公園 4 0 8

    【氏名】 扇谷 忠明

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都東村山市野口町 2 - 1 7 - 4 3   興和東村山荘 4  
                                0 8

    【氏名】 三浦 徹

【特許出願人】

    【識別番号】 000163006

    【氏名又は名称】 興和株式会社

【代理人】

    【識別番号】 110000084

    【氏名又は名称】 特許業務法人アルガ特許事務所

    【代表者】 有賀 三幸

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 164232

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書   1

    【物件名】 要約書   1

【プルーフの要否】 要

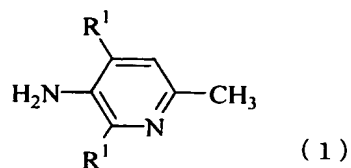
【書類名】 明細書

【発明の名称】 環状ジアミン誘導体又はその塩の製造法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 次式 (1) :

【化 1】



〔式中、R<sup>1</sup>はハロゲン原子を示す。〕

で表される 3-アミノ-2, 4-ジハロゲノ-6-メチルピリジンに、次式 (2)

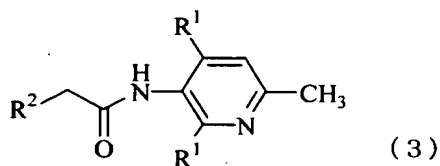
【化 2】



〔式中、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なってもよいハロゲン原子を示す。〕

で表される酸ハライドを反応させて、次式 (3) :

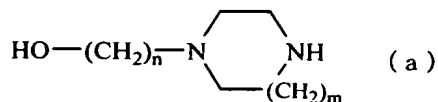
【化 3】



〔式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は前記と同じものを示す。〕

で表されるアセトアミド化合物とし、次いで次式 (a) :

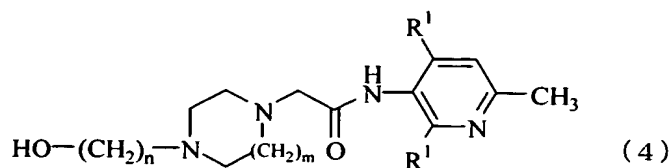
【化 4】



〔式中、mは1又は2、nは1～6の整数を示す。〕

で表わされる 1- (ヒドロキシアルキル) ピペラジン類を反応させることを特徴とする、次式 (4) :

【化 5】

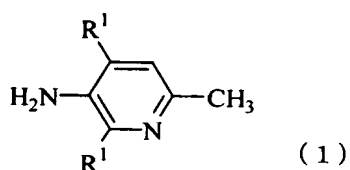


〔式中、R<sup>1</sup>、m 及び n は前記と同じものを示す。〕

で表されるヒドロキシアルキル環状ジアミン化合物の製造法。

【請求項 2】 次式 (1) :

【化 6】



〔式中、R<sup>1</sup>はハロゲン原子を示す。〕

で表される 3-アミノ-2, 4-ジハロゲノ-6-メチルピリジンに、次式 (2) :

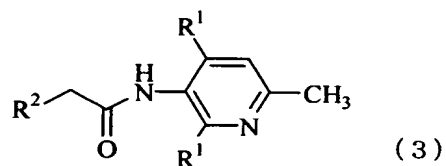
【化 7】



〔式中、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なってもよいハロゲン原子を示す。〕

で表される酸ハライドを反応させて、次式 (3) :

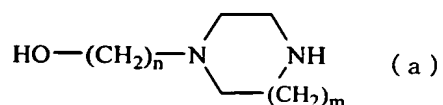
【化 8】



〔式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は前記と同じものを示す。〕

で表されるアセトアミド化合物とし、次いで次式 (a) :

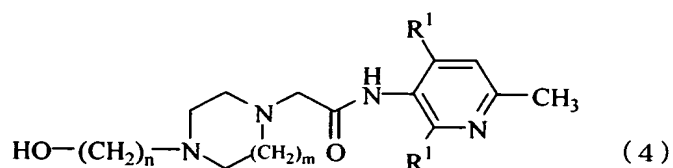
【化 9】



〔式中、m は 1 又は 2 を示し、n は 1 ~ 6 の整数を示す。〕

で表わされる 1 - (ヒドロキシアルキル) ピペラジン類を反応させて、次式 (4) :

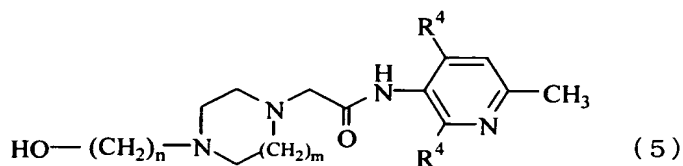
【化 10】



〔式中、R<sup>1</sup>、m 及び n は前記と同じものを示す。〕

で表されるヒドロキシアルキル環状ジアミン化合物とし、次いで R<sup>4</sup>H〔式中、R<sup>4</sup>は低級アルキルチオ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基又は低級アルコキシ低級アルコキシ基を示す。〕を反応させて次式 (5) :

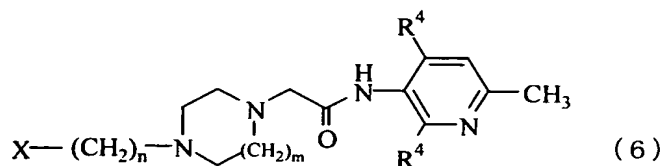
【化 11】



〔式中、R<sup>4</sup>、m 及び n は前記と同じものを示す。〕

で表される化合物とし、この水酸基を脱離基に変換して、次式 (6) :

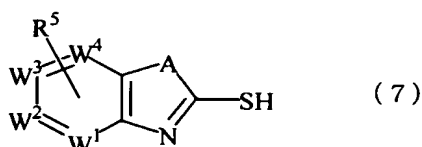
## 【化 1 2】



〔式中、Xは脱離基を示し、 $R^4$ 、m及びnは前記と同じものを示す。〕

で表される化合物とし、続いて次式 (7) :

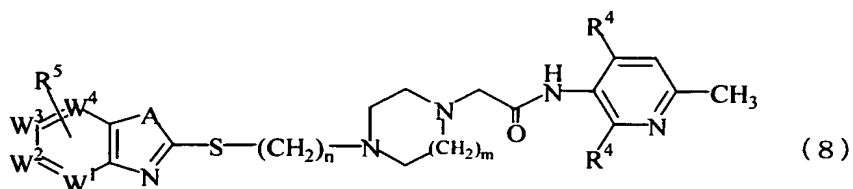
## 【化 1 3】



〔式中、AはNH、O又はSを示し、 $W^1 \sim W^4$ はCH又はそのいずれか1つがNを示し、 $R^5$ はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロ低級アルキル基、ハロ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、ニトロ基又はシアノ基を示す。〕

で表されるチオール化合物と反応させることを特徴とする、下記式 (8) :

## 【化 1 4】

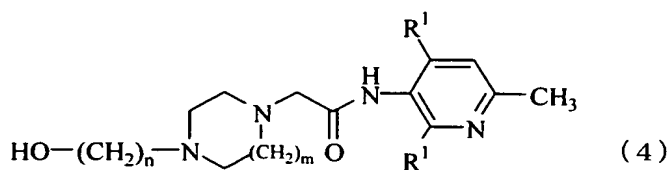


〔式中、A、 $W^1 \sim W^4$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、m及びnは前記と同じものを示す。〕

で表される環状ジアミン誘導体又はその塩の製造法。

【請求項 3】 下記式 (4) :

## 【化 15】

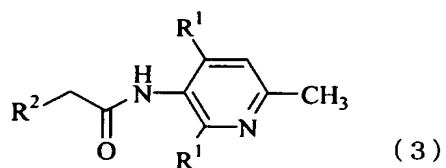


〔式中、 $R^1$ はハロゲン原子を示し、 $m$ は1又は2、 $n$ は1～6の整数を示す。〕

で表されるヒドロキシアルキル環状ジアミン化合物。

【請求項 4】 下記式 (3) :

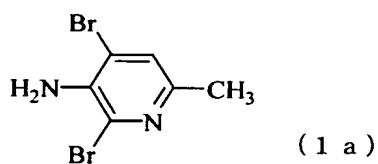
## 【化 16】



〔式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異なってもよいハロゲン原子を示す。〕  
で表されるアセトアミド化合物。

【請求項 5】 次式 (1 a) :

## 【化 17】



で表される 3-アミノ-2,4-ジブロモ-6-メチルピリジン。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、ACAT阻害剤である環状ジアミン誘導体又はその塩及びその製造中間体の製造法に関する。

## 【0002】



## 【従来の技術】

アシル コエンザイム A コレステロール アシルトランスフェラーゼ (ACAT) はコレステロールからコレステロールエステルへの合成を触媒する酵素であり、コレステロールの代謝と消化管での吸収に重要な役割を果たすものである。

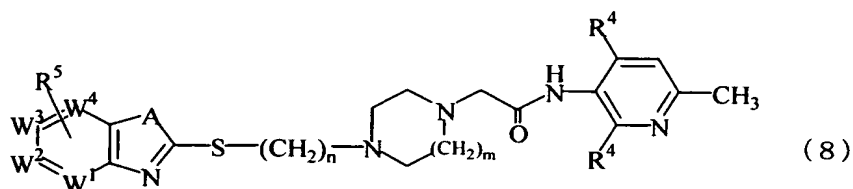
近年、小腸や肝臓に存在する当該 ACAT の活性を阻害することにより血中コレステロールの上昇を有効に抑制できることが明らかにされ、これまでに多くの ACAT 阻害剤に関する研究が進められている。

## 【0003】

一方、本発明者らは血管壁に存在する ACAT に着目し、これを選択的に阻害する物質について研究を進めた結果、環状ジアミン構造を有するアゾール系化合物、中でも下記式 (8) :

## 【0004】

## 【化18】



## 【0005】

[式中、AはNH、O又はSを示し、W<sup>1</sup>~W<sup>4</sup>はCH又はそのいずれか1つがNを示し、R<sup>4</sup>は低級アルキルチオ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、低級アルコキシ基又はハロ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基を示し、R<sup>5</sup>はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロ低級アルキル基、ハロ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、ニトロ基又はシアノ基を示し、mは1又は2、nは1~6の整数を示す。]

## 【0006】

で表される環状ジアミン誘導体又はその塩が、副作用が少なく、水溶性に富み且

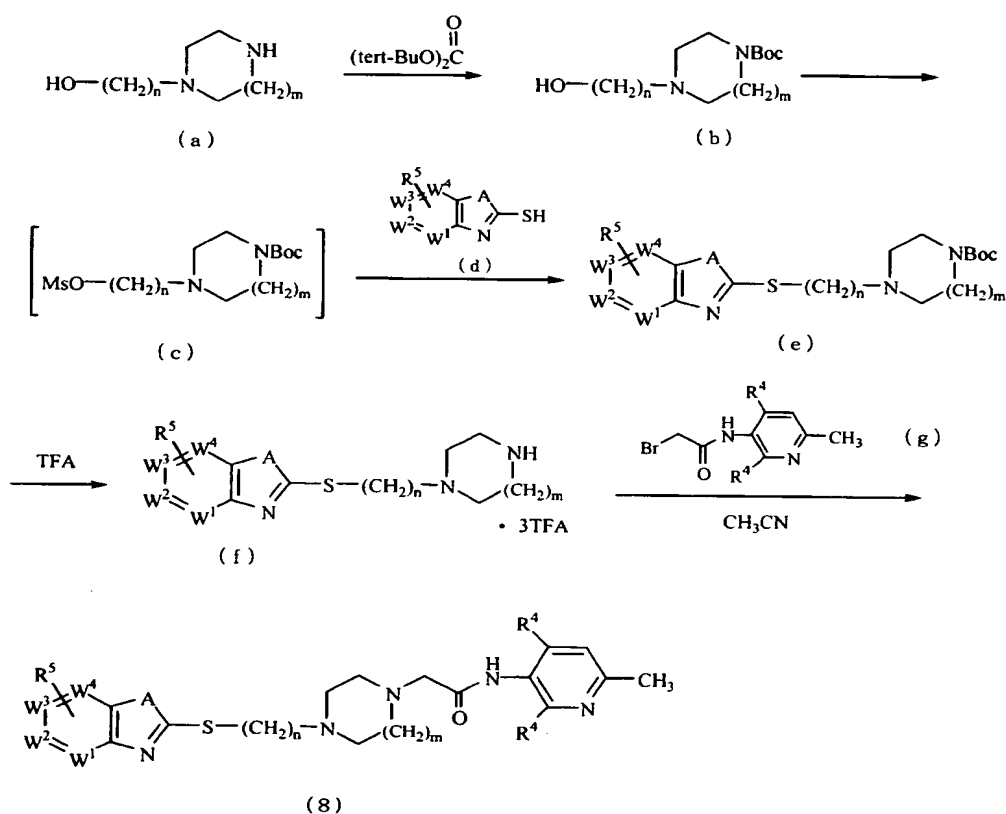
つ経口吸収性に優れ、高脂血症及び動脈硬化症治療薬として有用であることを見出し、先に国際出願した（特許文献 1 参照）。

# 【0007】

この出願においては、当該環状ジアミン誘導体（8）は、下記反応式に示すように、1-（ヒドロキシアルキル）ピペラジン類（a）のアミノ基を *tert*-ブトキシカルボニル基で保護して化合物（b）を得、その水酸基をメタンスルホン化した後、チオール化合物（d）と縮合させて化合物（e）とし、次いで保護基の脱離を行い化合物（f）とし、これにプロモアセチルアミノピリジン誘導体（g）を反応させることにより製造できることを開示している。

# 【0008】

## 【化 19】



# 【0009】

〔式中、A、W<sup>1</sup>~W<sup>4</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、m及びnは前記と同じものを示す。〕

# 【0010】

しかしながら、斯かる製造法においては、化合物（a）のアミノ基を保護する際に目的化合物（b）の水酸基が *tert*-ブトキシカルボニル化された化合物等が副生し、精製が煩雑になり収率の低下を引き起こす、環状ジアミン化合物のアミノ基の保護基の脱着があることにより工程数が多い、保護基導入のための試薬である重炭酸ジ-*tert*-ブチルが高価である等の問題があった。

#### 【0011】

##### 【特許文献1】

国際公開第98/54153号パンフレット

#### 【0012】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、ACAT阻害剤である環状ジアミン誘導体（8）又はその塩及びその製造中間体を工業的に有利に合成できる製造法を提供することを目的とする。

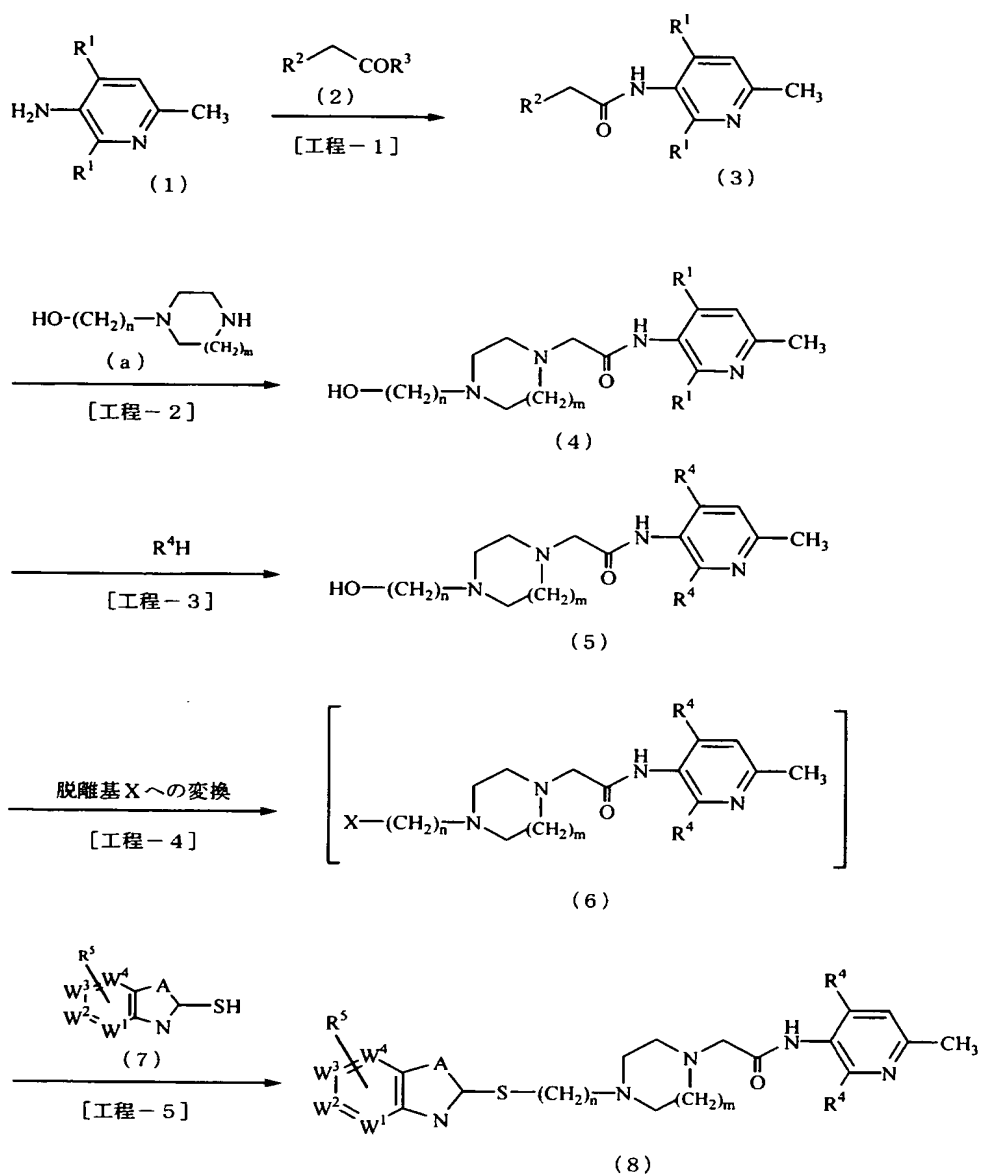
#### 【0013】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、斯かる実情に鑑み、鋭意研究を行った結果、以下の反応式で示されるように、3-アミノ-2,4-ジハロゲノ-6-メチルピリジン（1）を出発原料として得られる新規なヒドロキシアルキル環状ジアミン化合物（4）を経由する方法により、高収率且つ高純度で環状ジアミン誘導体（8）又はその塩を製造できることを見出し、本発明を完成した。

#### 【0014】

## 【化 20】



## 【0015】

[式中、AはNH、O又はSを示し、W<sup>1</sup>~W<sup>4</sup>はCH又はそのいずれか1つがNを示し、R<sup>4</sup>は低級アルキルチオ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基又は低級アルコキシ低級アルコキシ基を示し、R<sup>5</sup>はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロ低級アルキル基、ハロ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ

低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、ニトロ基又はシアノ基を示し、 $m$ は1又は2、 $n$ は1～6の整数を示す。]

#### 【0016】

すなわち、本発明は、3-アミノ-2, 4-ジハロゲノ-6-メチルピリジン(1)に、酸ハライド(2)を反応させて、アセトアミド化合物(3)とし、次いで1-(ヒドロキシアルキル)ピペラジン類(a)を反応させることを特徴とするヒドロキシアルキル環状ジアミン化合物(4)の製造法を提供するものである。

#### 【0017】

また本発明は、上記の方法により得られた化合物(4)に、 $R^4H$ を反応させて化合物(5)とし、このものの水酸基を脱離基に変換して、化合物(6)とし、続いてチオール化合物(7)と反応させることを特徴とする環状ジアミン誘導体(8)又はその塩の製造法を提供するものである。

#### 【0018】

また本発明は、上記反応式中、式(4)で示されるヒドロキシアルキル環状ジアミン化合物、式(3)で示されるアセトアミド化合物及び式(1)において $R^1$ が臭素原子である3-アミノ-2, 4-ジブロモ-6-メチルピリジン(1a)を提供するものである。

#### 【0019】

##### 【発明の実施の形態】

以下、本発明の各反応工程について説明する。

#### 【0020】

本発明において、 $R^1$ 及び $R^2$ で示されるハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられるが、好ましくは、塩素原子及び臭素原子である。

また、 $m$ は1又は2、 $n$ は1～6の整数を示すが、 $m$ は1、 $n$ は2又は3が好ましい。

#### 【0021】

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>で示される低級アルキル、低級アルコキシの低級アルキル部分は直鎖、分岐した直鎖、環状のC 1～C 6が挙げられる。

R<sup>4</sup>で示される低級アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、シクロプロピルチオ基等が挙げられ、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ(n-プロピル)アミノ基、ジ(イソプロピル)アミノ基、ジ(シクロプロピル)アミノ基等が挙げられ、環状アミノ基としては、例えばモルホリノ基、ピペリジノ基、ピロリジニル基等が挙げられ、低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基等が挙げられ、ハロ低級アルコキシ基としては、例えば、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、2, 2, 3, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ基等が挙げられ、低級アルコキシ低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシエトキシ基、エトキシメトキシ基、エトキシエトキシ基等が挙げられる。

#### 【0022】

R<sup>5</sup>で示されるハロゲン原子としては例えば、フッ素原子又は塩素原子が挙げられ、低級アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、tert-ブチル基等が挙げられ、低級アルコキシ基としてはR<sup>4</sup>で示したものと同様のものが挙げられ、低級アルコキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が挙げられ、ハロ低級アルキル基としては、例えば、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等が挙げられ、ハロ低級アルコキシ基としては、R<sup>4</sup>で示したものと同様なものが挙げられ、低級アルコキシ低級アルキル基としては、例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基等が挙げられ、低級アルコキシ低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシメトキシ基、エトキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、エトキシエトキシ基等が挙げられ、ヒドロキシ低級アルキル基としては、例

例えば、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルエチル基、3-ヒドロキシ (n-プロピル) 基等が挙げられ、ヒドロキシ低級アルコキシ基としては、例えば、2-ヒドロキシエトキシ基、3-ヒドロキシ (n-プロホキシ) 基等が挙げられ、低級アルキルカルボニル基としては、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等が挙げられ、低級アルキルチオ基としては、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ等が挙げられ、低級アルキルスルフィニル基としては、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、n-プロピルスルフィニル等が挙げられ、低級アルキルスルホニル基としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル等が挙げられる。

#### 【0023】

##### [工程-1]

3-アミノ-2, 4-ジハロゲノ-6-メチルピリジン (1) を溶液中、塩基存在下、酸ハライド (2) を用いてアシル化することにより、アセトアミド化合物 (3) を得ることができる。

塩基としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジエチルアニリン等の有機塩基、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸水素アルカリ金属類、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の炭酸アルカリ金属類等の無機塩基が挙げられる。

#### 【0024】

溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン等が用いるのが好ましく、反応は、好ましくは0~80℃、より好ましくは0℃~室温で、0.5~24時間行うのが好ましい。

#### 【0025】

##### [工程-2]

アセトアミド化合物 (3) の溶液に、塩基存在下又は非存在下、1- (ヒドロキシアルキル) ピペラジン類 (a) を加えてアルキル化することにより、ヒドロ

キシアルキル環状ジアミン化合物 (4) を得ることができる。

塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸水素アルカリ金属類等の無機塩基、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (DBU)、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO)、N, N-ジメチルアニリン等の有機塩基等を用いることができる。

#### 【0026】

溶媒は、アセトニトリル、アセトン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等を用いることができるが、特にアセトニトリルが好ましい。

反応は、0～80℃、好ましくは0℃～室温で、0.5時間～1日行うのが好ましい。

#### 【0027】

[工程-3]

ヒドロキシアルキル環状ジアミン化合物 (4) のハロゲン原子を所望の置換基に変換することで目的とする化合物 (5) を得ることができる。

#### 【0028】

(A) チオエーテル化合物 ( $R^4$ : 低級アルキルチオ基) の合成

化合物 (4) 及び18-クラウン-6の溶液に、ナトリウムチオ低級アルキルアルコキシドの粉末或はその有機溶媒又は水の溶液を加えることにより行うことができる。

ナトリウムチオ低級アルキルアルコキシドは化合物 (4) に対して、2.5～20倍当量を用いるのが好ましく、18-クラウン-6は化合物 (4) に対して、0.05～0.5倍当量を用いるのが好ましい。

溶媒はジイソプロピルアルコール、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、トルエン等が挙げられる。

反応は、好ましくは室温～150℃、より好ましくは50～110℃で、1時間～1日行うのが好ましい。

#### 【0029】



(B) アミノ化合物の合成 ( $R^4$ : モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、環状アミノ基)

化合物 (4) の溶液に、モノ若しくはジ低級アルキルアミン又は環状アミンを加えることにより行うことができる。

モノ若しくはジ低級アルキルアミン又は環状アミンは化合物 (4) に対して、5～20 倍当量を用いるのが好ましい。

溶媒は、テトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等が挙げられるが、アミン試薬を溶媒として用いてもよい。

反応は、好ましくは室温～150℃、より好ましくは50～110℃で、5時間～2日行うのが好ましい。また必要に応じては、封管を用いて反応を行ってもよい。

#### 【0030】

(C) エーテル化合物 ( $R^4$ : 低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基) の合成

化合物 (4) 及び18-クラウン-6の溶液に、ナトリウム低級アルコキシド又はナトリウムハロ低級アルコキシドの溶液を加えることにより行うことができる。

ナトリウム低級アルコキシド、ナトリウムハロ低級アルコキシド又はナトリウム低級アルコキシアルコキシドは、化合物 (4) に対して2.5～20 倍当量を用いるのが好ましく、18-クラウン-6は化合物 (4) に対して、0.05～0.5 倍当量を用いるのが好ましい。

溶媒は、テトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等が挙げられる。

反応は、好ましくは室温～150℃、より好ましくは50～110℃で、1時間～2日行うのが好ましい。

#### 【0031】

#### [工程-4]

化合物 (5) にスルホン酸エステル化剤又はハロゲン化剤等の水酸基の脱離基

への変換試薬を反応させることにより、化合物（６）を得ることができる。

ここで、Xで示される脱離基とは、水酸基から容易に変換でき、チオール化合物（７）によって容易に置換可能なものであれば特に制限されるものではなく、例えばメタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、クロロメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、プロパンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等のスルホニルオキシ基や塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子が挙げられ、特にメタンスルホニルオキシ基が好ましい。

#### 【0032】

スルホニルオキシ基への変換は、化合物（５）を溶媒に溶解し、塩基の存在下又は非存在下、スルホン酸エステル化剤を加えて、好ましくは0～60℃、より好ましくは0℃～室温で、0.5～10時間反応を行うのが好ましい。

好適なスルホン酸エステル化剤としては、例えばメタンスルホニルクロリド、メタンスルホン酸無水物、ベンゼンスルホン酸クロリド、p-トルエンスルホン酸クロリドが挙げられる。

#### 【0033】

塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸水素アルカリ金属類等が挙げられる。

溶媒は、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、塩化メチレン、クロロホルム等を用いればよい。

#### 【0034】

ハロゲン原子への変換は、化合物（５）を溶媒に溶解し、塩基存在下又は非存在下、ハロゲン化剤を加え、好ましくは0～60℃、より好ましくは0℃～室温で、0.5～10時間反応を行うのが好ましい。

ハロゲン化剤としては、オキシ塩化リン、五塩化リン、二塩化トリフェニルホスフィン、二臭化トリフェニルホスフィン、二塩化トリフェニルホスファイト、二臭化トリフェニルホスファイト、三臭化リン、塩化チオニル、トリフェニルホスフィンと四塩化炭素、トリフェニルホスフィンと四臭化炭素、塩化メタンスル

ホニルとN, N-ジメチルアミノピリジン等の塩素化剤又は臭素化剤が挙げられる。

溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン等を用いればよい。

#### 【0035】

##### [工程-5]

化合物(6)を溶媒中、塩基及び触媒の存在下又は非存在下にチオール化合物(7)と反応させることにより環状ジアミン誘導体(8)を得ることができる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸水素アルカリ金属類等を用いればよく、触媒としては、18-クラウン-6、15-クラウン-5等のクラウンエーテル類、或いは、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムヨリド、硫酸水素テトラブチルアンモニウム、ベンジルトリメチルアンモニウムブロミド等の4級アンモニウム塩が挙げられ、好ましくは18-クラウン-6が挙げられる。

溶媒は、テトラヒドロフラン、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等を用いればよく、反応は、一般には0～100℃、好ましくは20～80℃で、0.5～10時間、好ましくは1～3時間行えばよい。

#### 【0036】

環状ジアミン誘導体(8)は酸付加塩を形成することができるが、斯かる塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、メタンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

また、環状ジアミン誘導体(8)は非溶媒和型のみならず、製造時、精製時に用いた溶媒、例えば水、アルコール等が付加した水和物又は溶媒和物を含むものである。

## 【0037】

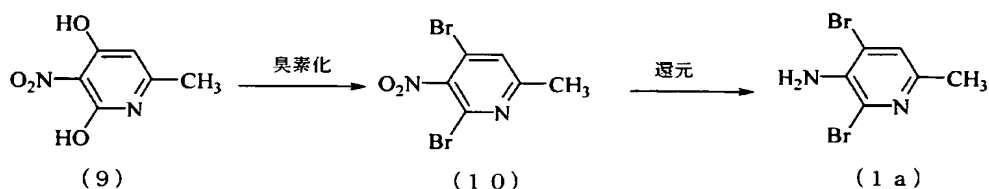
化合物(1)において $R^1$ が臭素原子である3-アミノ-2,4-ジブロモ-6-メチルピリジン(1a)、アセトアミド化合物(3)及びヒドロキシアルキル環状ジアミン化合物(4)は、いずれも文献未記載の新規化合物である。

## 【0038】

3-アミノ-2,4-ジブロモ-6-メチルピリジン(1a)は、例えば2,4-ジヒドロキシ-6-メチル-3-ニトロピリジン(9)より、以下の反応により製造することができる。

## 【0039】

## 【化21】



## 【0040】

ここで、化合物(9)の臭素化反応は、ジヒドロキシ体(9)を溶媒中又は無溶媒下、塩基存在下又は非存在下、臭素化剤と反応を行えばよい。臭素化剤としては、オキシ臭化リン、五臭化リン、オキシ臭化リン-五臭化リン等が挙げられ、オキシ臭化リンが好ましい。塩基としては、N,N-ジエチルアニリン等が挙げられる。溶媒としては、トルエン、キシレン等が挙げられる。反応は、好ましくは50~150℃、より好ましくは100~130℃で、1~10時間行うのが好ましい。

## 【0041】

化合物(10)のニトロ基の還元反応は、水素ガス等の水素源存在下、金属触媒を用いる方法(A法)、亜鉛等の金属を用いる方法(B法)、ハイドロサルファイトナトリウム( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ )等の還元剤を用いる方法(C法)等が挙げられる。A法は、水素ガス、シクロヘキサジエン、ギ酸等の水素源と白金、パラジウム、ラネーニッケル等の金属還元触媒存在下、適当な溶媒中で還元できる。溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール系

溶媒を始めとし、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、酢酸、N, N-ジメチルホルムアミド及びそれらの含水溶媒等が挙げられる。反応は、好ましくは0～100℃、より好ましくは室温～80℃で、0.5時間～1日行うのが好ましい。

#### 【0042】

B法は、溶媒中、亜鉛、鉄、スズ、塩化スズ(II)等金属存在下、還元反応を行えばよい。溶媒としては、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール溶媒、酢酸及びそれらの含水溶媒等が挙げられる。また、必要に応じて、塩酸、硫酸等の酸を加えてもよい。反応は、好ましくは0～100℃で、0.5時間～1日行うのが好ましい。

#### 【0043】

C法は、溶媒中、ハイドロサルファイトナトリウム、硫化水素ナトリウム、硫化ナトリウム、硫化水素等の含硫還元剤を加え、還元できる。還元剤としては、ハイドロサルファイトナトリウムが特に好ましい。溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒及びテトラヒドロフラン、ジオキサン等の含水溶媒が好ましい。また、本還元反応にはアンモニア、エチレンジアミン、プロパングアミンなどのアミン添加剤を加えても良い。反応は、好ましくは室温～100℃、より好ましくは室温～80℃で、0.5～24時間行うのが好ましい。

#### 【0044】

以下、実施例により本発明を更に詳細に説明する。

#### 【0045】

##### 【実施例】

##### 実施例1 2, 4-ジブロモ-6-メチル-3-ニトロピリジンの合成

窒素雰囲気下、オキシ臭化リン 58.0 g (202 mmol) を65℃で加熱融解し攪拌する中に2, 4-ジヒドロキシー-6-メチル-3-ニトロピリジン6.00 g (35.3 mmol) を加え、120℃に昇温し1時間攪拌した。放冷後、水100 mLを加え過剰のオキシ臭化リンを失活させ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製し、2, 4-ジブロモ-6-

メチルー 3-ニトロピリジンを淡黄色結晶として 10.29 g (98.6%) を得た。これをジエチルエーテル-ヘキサンより再結晶し、無色結晶を得た。

【0046】

融点: 118-120°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1560, 1541, 1439, 1356, 1331.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.61(3H, s), 7.46(1H, s).

元素分析:  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ として

計算値: C, 24.35; H, 1.36; N, 9.47; Br, 54.00

実測値: C, 24.29; H, 1.41; N, 9.44; Br, 54.18

【0047】

実施例 2 3-アミノ-2, 4-ジブロモ-6-メチルピリジンの合成

2, 4-ジブロモ-6-メチルー 3-ニトロピリジン 1.0 g (3.38 mmol) をメタノール 4 mL 及びテトラヒドロフラン 6 mL に溶解し、65°C で攪拌する中にハイドロサルファイトナトリウム 3.0 g (17.23 mmol) の水 (7 mL) 溶液を 5 分間かけて加え、同温にて 30 分間攪拌した。さらハイドロサルファイトナトリウム 3.0 g (17.23 mmol) の水 (7 mL) 溶液を 5 分間かけて加え、同温にて 30 分間攪拌した。放冷後、反応液を水で希釈しクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。3-アミノ-2, 4-ジブロモ-6-メチルピリジンを無色固体として 0.89 g (99%) を得た。これをヘキサンより結晶化し、無色結晶を得た。

【0048】

融点: 93-94°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3413, 3308, 1609, 1567, 1533.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.41(3H, s), 4.40(2H, br. s), 7.18(1H, s).

元素分析:  $\text{C}_6\text{H}_6\text{Br}_2\text{N}_2$ として

計算値: C, 27.10; H, 2.27; N, 10.53; Br, 60.09

実測値: C, 26.87; H, 2.27; N, 10.51; Br, 59.90

【0049】

実施例 3 N-[2, 4-ジブロモ-6-メチルピリジン-3-イル]-2-ブロ

## モアセトアミドの合成

3-アミノ-2, 4-ジブロモ-6-メチルピリジン 1.16 g (4.38 mmol) をジクロロメタン 10 mL に溶解し、N, N-ジメチルアニリン 0.77 g (6.35 mmol) を加え、氷冷下、攪拌する中にブromoアセチルブロミド 1.03 g (5.12 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液を 5 分間かけて滴下した。滴下後、室温に戻し 12 時間攪拌した。反応液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をヘキサン-アセトンより結晶化し、N-[2, 4-ジブロモ-6-メチルピリジン-3-イル]-2-ブロモアセトアミドを無色結晶として 1.44 g (85.3%) を得た。

【0050】

融点: 197-199°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3437, 3195, 1672, 1574, 1546. $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.54 (3H, s), 4.09 (2H, s), 7.43 (1H, s), 7.91 (1H, br. s).元素分析:  $\text{C}_8\text{H}_7\text{Br}_3\text{N}_2\text{O}$  として

計算値: C, 24.84; H, 1.82; N, 7.24; Br, 61.96

実測値: C, 24.86; H, 1.83; N, 7.34; Br, 62.01

【0051】

実施例 4 N-[2, 4-ジブロモ-6-メチルピリジン-3-イル]-2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]アセトアミドの合成

N-[2, 4-ジブロモ-6-メチルピリジン-3-イル]-2-ブロモアセトアミド 1.4 g (37.3 mmol) をアセトニトリル 60 mL に溶解し、1-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン 0.58 g (4.48 mmol) を氷冷攪拌下に加え、続いて炭酸カリウム 37.5 g (0.271 mol) を加えた。室温まで昇温し、24 時間攪拌した。反応後、減圧下溶媒を留去し、残渣にクロロホルムと水を加え有機層を分取した。水層をさらにクロロホルムで抽出し、有機層を合せ飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アンモニア飽和メタノール/クロロホルム = 1/20) で精製し、N-[2, 4-ジブロモ-6-メチルピリジン-3-イル]-2-[4-(2-ヒ

ドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]アセトアミドをアモルファスとして1.613 g (99%) を得た。

【0052】

IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 3290, 1695, 1607, 1572, 1481.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.53(3H, s), 2.59(2H, t,  $J=5.6$  Hz), 2.60-2.70(4H, m), 2.72-2.85(4H, m), 3.22(2H, s), 3.64(2H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.42(1H, s), 8.96(1H, br.s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 100(100), 434(Br, Br), 436(Br,  $^{81}\text{Br}$ ), 438( $^{81}\text{Br}$ ,  $^{81}\text{Br}$ ).

HRMS ( $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{Br}$ )

計算値: 433.9952, 435.9932, 437.9912.

実測値: 433.9948, 435.9949, 437.9929.

【0053】

実施例5 N-[2, 4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル]-2-ブロモアセトアミドの合成

3-アミノ-2, 4-ジブロモ-6-メチルピリジンの代わりに3-アミノ-2, 6-ジクロロ-6-メチルピリジンを用い、実施例3と同様にして、N-[2, 4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル]-2-ブロモアセトアミドを得た。

【0054】

融点 184-185°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3227, 3018, 1672, 1581, 1557, 1519, 1452.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.53 (3H, s), 4.13 (2H, s), 7.64 (1H, s), 10.4 (1H, br s).

元素分析:  $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrCl}_2\text{N}_2\text{O}$ として

計算値: C; 32.25, H; 2.37, N; 9.40

実測値: C; 32.30, H; 2.38, N; 9.36

【0055】

実施例6 N-[2, 4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル]-2-[4-



(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]アセトアミドの合成

N-[2, 4-ジブromo-6-メチルピリジン-3-イル]-2-ブromoアセトアミドの代わりにN-[2, 4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル]-2-ブromoアセトアミドを用い、実施例4と同様にしてN-[2, 4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル]-2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]アセトアミドを得た。

【0056】

融点: 110-111℃

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3304, 3248, 2939, 2824, 1691, 1674, 1581, 1541.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.53 (3H, s), 2.60 (2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 2.59-2.83 (8H, m), 3.23 (2H, s), 3.64 (2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, s), 8.93 (1H, br s).

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C; 48.17, H; 5.83, N; 16.05, Cl; 20.31.

実測値: C; 48.02, H; 5.89, N; 16.08, Cl; 20.28

【0057】

実施例7 2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミド

N-[2, 4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル]-2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]アセトアミド 7.0 g (20 mmol) 及び 18-クラウン-6 530 mg (2 mmol) のジメチルスルホキシド (14 ml) 溶液に ナトリウムチオメトキシド 7.0 g (100mmol) のジメチルスルホキシド (100 ml) 溶液を加え、100℃で1時間攪拌した。反応液を放冷後、クロロホルム及び水を加え、有機層を分離し、水層を更にクロロホルムで抽出した。有機層を合せ水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。洗浄に用いた水層をクロロホルムで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣を合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/アンモニア飽和メタノール=20/1) で精製し2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセト

アミド 6.68 g (収率 90.1 %) を無色結晶として得た。エタノール-ジエチルエーテルより再結晶し、無色針状晶として得た。

【0058】

融点: 119-120°C

IR (neat): 3335, 2924, 2827, 1688, 1478.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.58 (2H, t,  $J = 5.3$  Hz), 2.59 - 2.88 (8H, m), 3.21 (2H, s), 3.64 (2H, t,  $J = 5.3$  Hz), 6.70 (1H, s), 8.54 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 370 ( $\text{M}^+$ ), 143 (100).

元素分析:  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ として

計算値: C; 51.86, H; 7.07, N; 15.12, S; 17.31

実測値: C; 51.84, H; 7.00, N; 14.92, S; 17.34

【0059】

実施例 8 2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの合成

実施例 7 の N-[2, 4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル]-2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]アセトアミドの代わりに N-[2, 4-ジブromo-6-メチルピリジン-3-イル]-2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]アセトアミド 10.0 g (23 mmol) を用いて 70°C で 3 時間攪拌後、実施例 7 と同様に後処理し、2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミド 7.79 g (収率 91.8 %) を無色結晶として得た。

【0060】

実施例 9 2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの合成

N-[2, 4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル]-2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]アセトアミド 10.0 g (29 mmol) 及び 18-クラウン-6 1.52 g (5.8 mmol) のジメチルスルホキシド (200 ml) 溶液

にナトリウムチオメトキシド水溶液 (15 % w/v) 269 mL, ( 576 mmol) を加え、100℃で5時間攪拌後、110℃で1時間攪拌した。反応液を放冷後、クロロホルム及び水を加え、有機層を分離し、水層を更にクロロホルムで抽出した。有機層を合せ水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。洗浄に用いた水層をクロロホルムで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣を合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/アンモニア飽和メタノール = 20/1) で精製し2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]-N-[2, 4-ビス (メチルチオ) -6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミド 6.63 g (収率 62.1 %) を無色結晶として得た。

#### 【0061】

実施例10 2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]-N-[2, 4-ビス (メチルチオ) -6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの合成

実施例9のN-[2, 4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル]-2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]アセトアミドの代わりにN-[2, 4-ジブromo-6-メチルピリジン-3-イル]-2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]アセトアミドを用い、100℃で2時間攪拌後、実施例9と同様に後処理し、2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]-N-[2, 4-ビス (メチルチオ) -6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミド 6.60 g (収率 77.7 %) を無色結晶として得た。

#### 【0062】

実施例11 2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]-N-[2, 4-ビス (モリホルノ) -6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの合成

N-(2, 4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]アセトアミド (1.0 g, 2.88 mmol) にモルホリン (9.0 ml) を加え、100℃で24時間攪拌した。反応液を冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホル

ム/アンモニア飽和メタノール = 50/1) で精製し 2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(モリホルノ)-6-メチルピリジン-3-イル] アセトアミド 826 mg (収率 63.9 %) を黄色アモルファスとして得た。

【0063】

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.41(3H, s), 2.50-2.80(10H, m), 3.00(4H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.12(4H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.18(2H, s), 3.55-3.80(10H, m), 6.50(1H, s), 8.52(1H, brs)

【0064】

実施例 12 2-[4-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル] アセトアミドの合成

2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミド 104.94 g (0.286 mol) を テトラヒドロフラン 1.4 L に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 48.5 g (0.479 mol)、4-ジメチルアミノピリジン 1.76 g (14.4 mmol) 及び塩化メタンスルホニル 42 g (0.366 mol) を順に加え、同温にて 1 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮して淡黄色泡状物質 144.92 g を得た。これを N, N-ジメチルホルムアミド 1 L に溶解し、室温にて 2-メルカプトベンズイミダゾール 48.58 g (0.323 mol)、炭酸カリウム 48.58 g (0.351 mol) 及び 3.56 g の 18-クラウン-6 (13.5 mmol) を加え、80 °C にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣にクロロホルム及び水を加え分配し、更に水層をクロロホルムで抽出した。有機層を合せ飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/アセトン=1/1~1/3) で精製し、2-[4-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル] アセトアミド 55.85 g (収率 39.2 %) を得た。

【0065】

実施例 13 2-[4-[2-(7-トリフルオロメチルベンズオキサゾール-2

－イルチオ) エチル] ピペラジン－1－イル]－N－[2, 4－ビス (メチルチオ) －6－メチルピリジン－3－イル]アセトアミドの合成

2－メルカプトベンズイミダゾールの代わりに2－メルカプト－7－トリフルオロメチルベンズオキサゾールを用いて実施例12と同様に反応及び処理を行い、無色針状晶として標記化合物を得た。

融点: 155－156℃ (分解)

#### 【0066】

実施例14 2－[4－[2－(ベンズオキサゾール－2－イルチオ) エチル] ピペラジン－1－イル]－N－[2, 4－ビス (メチルチオ) －6－メチルピリジン－3－イル]アセトアミドの合成

2－メルカプトベンズイミダゾールの代わりに2－メルカプトベンズオキサゾールを用いて実施例12と同様に反応及び処理を行い、無色針状晶として標記化合物を得た。

融点: 140－142℃

#### 【0067】

実施例15 N－[2, 4－ビス (メチルチオ) －6－メチルピリジン－3－イル]－2－[4－[2－(オキサゾロ[4, 5－b]ピリジン－2－イルチオ) エチル] ピペラジン－1－イル]アセトアミドの合成

2－メルカプトベンズイミダゾールの代わりに2－メルカプトオキサゾロ[4, 5－b]ピリジンを用いて実施例12と同様に反応及び処理を行い、無色アモルファスとして標記化合物を得た。

#### 【0068】

実施例16 N－[2, 4－ビス (メチルチオ) －6－メチルピリジン－3－イル]－2－[4－[2－(7－メトキシカルボニルベンズオキサゾール－2－イルチオ) エチル]ピペラジン－1－イル]アセトアミドの合成

2－メルカプトベンズイミダゾールの代わりに2－メルカプト－7－メトキシカルボニルベンズオキサゾールを用いて実施例12と同様に反応及び処理を行い、無色結晶として標記化合物を得た。

融点: 127－127.5℃

## 【0069】

実施例 17 2-[4-[2-(ベンゾチアゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの合成

2-メルカプトベンズイミダゾールの代わりに2-メルカプトベンゾチアゾールを用いて実施例 12と同様に反応及び処理を行い、無色粉末晶として標記化合物を得た。

融点: 135-137℃

## 【0070】

## 【発明の効果】

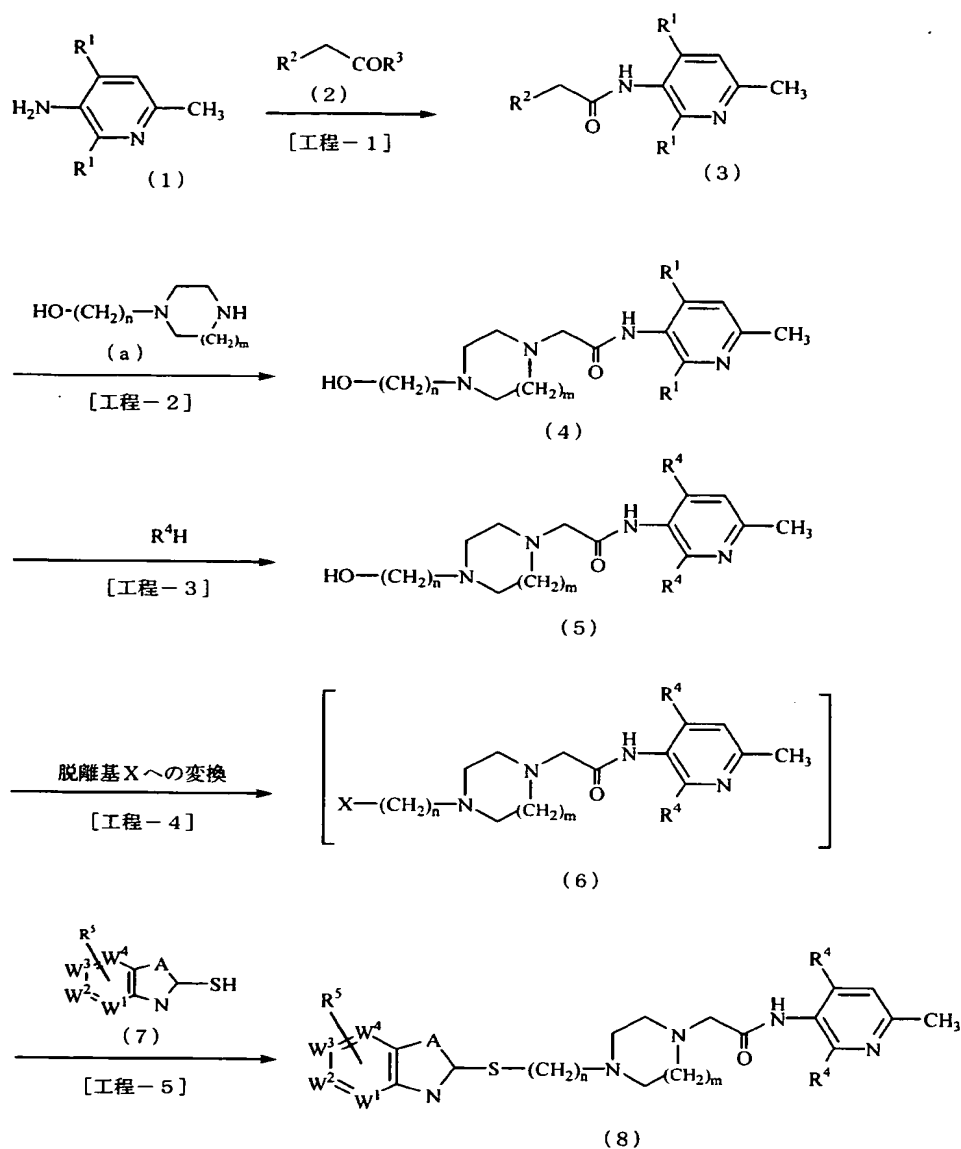
ヒドロキシアルキル環状ジアミン化合物(4)を経由する本発明の方法によれば、副生成物を生じる可能性がある保護基導入反応が不要なため、精製が容易であり、医薬として有用な環状ジアミン誘導体(8)又はその塩を工業的に有利に安定した収率で製造することができる。

## 【書類名】 要約書

## 【要約】

【解決手段】 下記式で示される化合物 (1) から化合物 (4) を製造する方法；化合物 (1) から化合物 (4) を経て化合物 (8) を製造する方法。

## 【化 1】



【効果】 本発明によれば医薬として有用な環状ジアミン誘導体 (8) 又はその塩を工業的に有利に安定した収率で製造できる。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 2 - 3 6 0 8 9 9
受付番号	5 0 2 0 1 8 8 4 2 1 7
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0 0 9 5
作成日	平成 1 4 年 1 2 月 1 3 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成14年12月12日
-------	-------------

次頁無



特願 2 0 0 2 - 3 6 0 8 9 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 6 3 0 0 6 ]

1 . 変更年月日

1 9 9 0 年    8 月 2 0 日

[変更理由]

新規登録

住 所

愛知県名古屋市中区錦 3 丁目 6 番 2 9 号

氏 名

興和株式会社